

## Editorial

## To Pump or not to pump?

Manuel Carnero-Alcázar\*

Servicio de Cirugía Cardíaca. Instituto Cardiovascular. Hospital Clínico San Carlos, Madrid



Tena et al. han publicado en el presente número de Cirugía Cardiovascular <sup>1</sup> una interesante comparación meta-analítica de la cirugía coronaria con circulación extracorpórea (ONCABG de *On Pump Coronary Artery Bypass Grafting*) y sin ella (OPCABG de *Off Pump Coronary Artery Bypass Grafting*). Tras analizar 34 ensayos clínicos, hallaron que OPCABG disminuía el riesgo de complicaciones neurológicas postoperatorias. Sin embargo, la técnica se asoció a mayor mortalidad y peor permeabilidad de los injertos a medio plazo.

Sin duda alguna, una de las mayores controversias en la cirugía cardíaca ha sido determinar si OPCABG es superior a la revascularización quirúrgica tradicional o no. La revascularización ONCABG ha sido una técnica efectiva y segura con resultados ampliamente contrastados a largo plazo cuando ha sido comparada con otros métodos de revascularización. La OPCABG apareció como una alternativa muy atractiva ya que, potencialmente, disminuiría la morbimortalidad postoperatoria y los costes del procedimiento. Sin embargo, las dudas vertidas sobre OPCABG por recientes estudios, y en particular el ensayo clínico ROOBY (*The Randomized On/Off Bypass*)<sup>2</sup>, por menos revascularizaciones completas, peor permeabilidad de los injertos o mayor mortalidad a largo plazo han generado una creciente oposición a OPCABG. Esta corriente de opinión negativa quedó reflejada en un duro informe publicado en *Circulation* en 2014 por H. Lazar<sup>3</sup>, quien abogaba abiertamente por abandonar OPCABG. Por todos estos motivos, la proporción de OPCABG sobre revascularización quirúrgica con bomba está desigualmente distribuida en el mundo: en India, el 95% de los procedimientos son OPCABG por motivos fundamentalmente económicos. En EE. UU., el pico de procedimientos OPCABG se alcanzó en 2004 con un 25%, y desde entonces ha disminuido progresivamente<sup>4–6</sup>. En España, según el registro de actividad de la Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular, la proporción de OPCABG sobre el total de intervenciones coronarias quirúrgicas aisladas fue 28.5% en 2017<sup>7</sup>.

La única ventaja de OPCABG observada en el estudio de Tena et al. <sup>1</sup> fue una reducción del riesgo de accidente cerebrovascular postoperatorio RR (0.73, IC 95% 0.57). La reducción de la morbimortalidad peri-operatoria en OPCABG se explica por una activación atenuada de la respuesta inflamatoria (particularmente del sistema del complemento)<sup>8</sup>, y menores cambios neurológicos y cognitivos al minimizar la manipulación de la aorta y evitar la embolia gaseosa<sup>9</sup>. Otros metaanálisis publicados en los últimos años (tabla

1) ya describieron el efecto protector de OPCABG en los resultados precoces. Por ejemplo, en 2003, Reston et al.<sup>10</sup>, en un estudio de 46621 pacientes, encontraron que OPCABG se asociaba a menor riesgo de infarto, ictus, reintervención por sangrado, fallo renal, fibrilación auricular e infecciones del sitio quirúrgico postoperatorias. En 2012, Afilalo y cols. <sup>11</sup> también comunicaron un menor riesgo de eventos neurológicos en los pacientes intervenidos sin CEC. Por fin, en un metaanálisis más reciente con más de un millón de enfermos, Filardo y colaboradores <sup>12</sup> detectaron una disminución de la mortalidad postoperatoria clínicamente muy relevante (RR= 0.81, IC 95% 0.78; 0.83).

Sin embargo, OPCABG es técnicamente más demandante que la cirugía coronaria con circulación extracorpórea. De manera sistemática, el número de injertos y la revascularización completa han sido más bajos en los pacientes intervenidos sin CEC <sup>13</sup>. De hecho, hasta el propio estudio CORONARY (*The CABG Off or On Pump Revascularization Study*)<sup>14</sup>, donde los procedimientos fueron llevados a cabo por cirujanos expertos, el número medio de injertos fue inferior en el grupo off pump que en el de los pacientes intervenidos con CEC (3 Vs 3.2, p=0.001). En paralelo, la mayor complejidad técnica no sólo determina una mayor tasa de revascularizaciones incompletas, sino una permeabilidad subóptima de los injertos a largo plazo<sup>11</sup>, como ha detectado el propio estudio de Tena et al. <sup>1</sup> ((RR= 0.97, IC 95% 0.94; 0.99). Las mayor frecuencia de revascularizaciones incompletas y la reducida permeabilidad de los injertos tienen un impacto directo en los eventos clínicos a largo plazo en OPCABG. Así, la supervivencia disminuye a medida que aumenta el número de territorios sin revascularizar <sup>15</sup> y este efecto es tanto mayor cuanto más avanzada sea la edad del paciente<sup>16</sup>. De nuevo, este fenómeno se puede apreciar en el presente trabajo de Tena et al. <sup>1</sup> quienes, junto con una menor permeabilidad de los injertos a 5 años, también detectaron un incremento de la mortalidad (RR= 1.13 (IC 95% 1.03;1.29).

La tabla 1 resume las principales características de los metaanálisis que han comparado las dos estrategias de revascularización miocárdica y que más han sido referidos en la literatura. Aunque existen diferencias según el tipo de estudios incluidos, los eventos analizados, la estrategia de búsqueda, etc. ... en general, OPCABG parece reducir la incidencia de eventos perioperatorios, a expensas de un menor número de injertos y peor permeabilidad de estos<sup>1,10–13,17–27</sup>.

Las diferencias en la incidencia de eventos a largo plazo en los metaanálisis no se apreciaron hasta que se empezaron a incluir en aquellos, ensayos clínicos con tamaños muestrales de miles de pacientes<sup>1,11,12,21,22,24,26–28</sup>. Los tres ensayos clínicos que han comparado OPCABG y cirugía con CEC de mayor tamaño muestral fueron GOPCABE <sup>28</sup> (*German Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients*), ROOBY<sup>2</sup> y CORONARY<sup>14</sup>.

\* Autor para correspondencia. Servicio de Cirugía Cardíaca. Hospital Clínico San Carlos. Plaza Cristo Rey s/n. 28040. Madrid. España. Teléfono: 646773287  
Correo electrónico: mcarneroalcazar@gmail.com

**Tabla 1**  
Resumen de los principales meta análisis que han comparado la cirugía coronaria con y sin circulación extracorpórea

Autor y año	Tipos de Estudios	N total	n (OPCABG) (%)	Resultados postoperatorios		Seguimiento	Resultados en el seguimiento	
				Evento	Estimador (OPCABG Vs ONCABG)		Evento	Estimador (OPCABG Vs ONCABG)
Reston et al., 2003 (10)	10 ECA 48 Obs	214017	46621 (21.8%)	IAM ACV FRA FA ISQ	OR = 0.58 (0.44; 0.76) OR = 0.55 (0.43; 0.69) OR = 0.62 (0.50; 0.78) OR = 0.69 (0.58; 0.81) OR = 0.55 (0.37; 0.83) OR = 0.48 (0.21; 1.09)	3 - 25 meses	Reintervención Muerte	OR = 3.63 (1.91; 6.78) OR = 0.49 (0.29; 0.82)
Parolari et al., 2003 (17)	9 ECA	1090	532 (48.8%)	Muerte/ IAM/ ACV				
Wijeyesundera et al., 2005 (18)	37 ECA	3449	¿?	N injertos IAM ACV FA Muerte	Media = -0.19 injertos (p < 0.001) OR = 0.79 (0.5; 1.25) OR = 0.51 (0.25; 1.05) OR = 0.59 (0.46; 0.77) OR = 0.91 (0.45; 1.83)	1-2 años	Reintervención Muerte	OR = 1.75 (0.78; 3.94) OR = 0.82 (0.4; 1.68)
	22 Obs	293617	¿?	IAM ACV FA Muerte	OR = 0.66 (0.5; 0.88) OR = 0.62 (0.55; 0.69) OR = 0.78 (0.74; 0.82) OR = 0.72 (0.66; 0.78)	1-2 años	Reintervención IAM Muerte	OR = 1.35 (0.76- 2.39) OR = 0.91 (0.55; 1.49) OR = 1.01 (0.74; 1.4)
Chgeng et al., 2005 (19)	37 ECA	3369	¿?	N Injertos ACV FA ISQ Muerte	2.6 Vs 2.8, p < 0.001 OR = 0.68 (0.33-1.40) OR = 0.58 (0.44-0.77) OR = 0.65 (0.41-1.04) OR = 1.02 (0.58-1.80)	1-2 años	Reintervención ACV Muerte	OR = 1.61 (0.71-3.65) OR = 0.50 (0.17-1.50) OR = 0.88 (0.41-1.88)
Lim et al., 2006 (13)	7 ECA	1448	¿?	N Injertos	Media = -0.16 injertos (p < 0.001)	2 años	Permeabilidad	RR = 0.95 (0.93; 0.98)
Feng et al., 2009 (20)	10 ECA	2018	1018 (50.5%)			1 año	Reintervención IAM ACV Muerte	OR = 1.38 (0.72; 2.67) OR = 0.61 (0.31; 1.17) OR = 0.56 (0.21; 1.47) OR = 1 (0.56; 1.77)
Takagi et al., 2010 (21) *	11 ECA	4326	¿?			1 - 6 años	Muerte	RR = 1.37 (1.04; 1.81)
Kuss et al., 2010 (22) *	35 Obs	123127	¿?	IAM ACV ISQ FA FRA Muerte	OR = 0.97 (0.73; 1.3) OR = 0.42 (0.33; 0.54) OR = 0.59 (0.45; 0.77) OR = 0.92 (0.8; 1.05) OR = 0.6 (0.51; 0.7) OR = 0.69 (0.6; 0.75)			
Jarral et al., 2011 (23)	23 Obs	7759	2822 (36.4%)	Rev. Completa IAM Muerte	OR = 0.23 (0.12; 0.42) OR = 0.79 (0.51; 1.22) OR = 0.64 (0.51; 0.81)	Largo plazo (no precisa)	Muerte	HR = 1.03 (0.88; 1.2)
Afilalo et al., 2012 (11) *	59 ECA	8961	4461 (49.8%)	IAM ACV Muerte	RR = 0.89 (0.69; 1.33) RR = 0.7 (0.49; 0.99) RR = 0.9 (0.63; 1.3)			
Moller et al., 2012 (24) *	86 ECA	10716	¿?	N Injertos IAM ACV FRA FA Muerte	Media -0.28 injertos (p < 0.001) RR = 1 (0.79; 1.26) RR = 0.76 (0.65; 1.06) RR = 0.86 (0.62; 1.2) RR = 0.78 (0.63; 0.86) RR = 1.35 (1.07; 1.7)			
Takagi et al., 2012 (25) *	18 ECA	5358	2682 (50.1%)			1-5 años	Muerte	OR = 1.35 (1.07; 1.7)
Chaundry et al., 2014 (26) **	5 ECA 27 Obs	52783	25283 (47.9%)	IAM ACV	OR = 0.87 (0.58; 1.3) OR = 0.81 (0.32; 2.1)	1-10 años	Reintervención ACV Muerte	HR = 1.33 (0.92; 1.98) HR = 0.87 (0.48; 1.58) HR = 1.06 (1; 1.13)
Deppe et al., 2016 (27) ***	51 ECA	16904	8453 (50%)	N Injertos iAM ACV FRA FA ISQ Muerte	Media: -0.17 p < 0.001 OR = 0.93 (0.79; 1.10) OR = 0.74 (0.58; 0.95) OR = 0.79 (0.71; 0.89) OR = 0.77 (0.59; 1.01) OR = 0.72 (0.60; 0.85) OR = 0.86 (0.69; 1.06)			
Filardo et al., 2018 (12) ***	42 ECA 31 Obs	1.2 millones	¿?	Muerte	OR = 0.81 (0.78; 0.83)	10 años	Muerte	RR = 1.14 (1.11; 1.17)
Tena et al., 2019 (1) ***	34 ECA	16435	8228 (50.1%)	ACV Muerte	RR = 0.73 (0.57; 0.94) RR = 0.87 (0.71; 1.07)	5 años	Permeabilidad Reintervención Muerte	RR = 0.97 (0.94; 0.99) RR = 1.12 (0.94; 1.34) RR = 1.15 (1.03; 1.29)

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado. Obs: estudio observacional. N: número, IAM: Infarto agudo de miocardio. ACV: Accidente cerebrovascular, FA: Fibrilación auricular. ISQ: Infección del sitio quirúrgico. FRA: Fracaso renal agudo. Rev.: revascularización.

\* Incluye ROOBY trial.

\*\* Incluye CORONARY.

\*\*\* Incluye ROOBY y CORONARY.

La publicación de los ensayos clínicos ROOBY<sup>2</sup>, CORONARY<sup>14</sup> y GOPCABE<sup>28</sup> (*German Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients*) supuso un punto de inflexión en la comparación de OPCABG con la revascularización con CEC; pues los tres estaban dotados de la potencia suficiente para detectar diferencias en la incidencia de eventos clínicos a largo plazo. De hecho, los tres estudios aportan el mayor peso en los meta análisis en los que son incluidos, que llega a ser del 80% en algunos eventos del estudio de Tena et al<sup>1</sup>, por ejemplo. ROOBY y COORNARY son dos estudios con un diseño, a priori, parecido; pero con resultados muy dispares. GOPCABE no es comparable a los anteriores, ya que reclutó específicamente enfermos ancianos (mayores de 75 años), y no encontró diferencias entre las dos estrategias.

ROOBY y CORONARY merecen un análisis específico. Tena et al.<sup>1</sup> han demostrado que, al eliminar ROOBY de la estimación meta analítica del riesgo relativo de mortalidad a largo plazo en un análisis de sensibilidad, las diferencias entre OPCABG y cirugía con CEC (RR = 1.15 (IC 95% 1.03; 1.29) desaparecen (RR = 1.11 (IC 95% 0.97; 1.26)). Los resultados perioperatorios de CORONARY y ROOBY fueron similares en los pacientes intervenidos con y sin CEC. Ambos detectaron, además, un menor número de injertos por paciente en el grupo OPCABG. A 5 años, CORONARY no detectó diferencias en la incidencia del evento combinado muerte, ictus, infarto de miocardio, fallo renal y reintervención coronaria entre OPCABG y ONCABG (23.1% Vs 23.6%, p = 0.72). El estudio ROOBY, sin embargo, detectó a 5 años mayor incidencia de muerte, infarto o reintervención (31% Vs 27.1%, p = 0.046) y mortalidad (15.2% Vs 11.9%, p = 0.02) en los pacientes intervenidos sin CEC. Se ha especulado con la posibilidad de que la diferencia de estos resultados se deba a la experiencia de los cirujanos que participaron en los estudios. Un dato a favor de esta hipótesis es que la tasa de conversiones de OPCABG a ONCABG fue superior en ROOBY que en CORONARY (12% Vs 7.9%), y que, en CORONARY, por protocolo, se exigiese que los cirujanos habían de tener una experiencia mínima de 100 casos en OPCABG, mientras que en ROOBY el 50% de los procedimientos fueron llevados a cabo por cirujanos en formación.

La controversia entre OPCABG y ONCABG está lejos de desaparecer. Los hallazgos del estudio de Tena et al.<sup>1</sup> dan argumentos a los defensores de la cirugía con CEC. Sin embargo, OPCABG parece seguir siendo una opción razonable en enfermos de edad avanzada<sup>28</sup> o aquellos con perfil de riesgo elevado, cuando el impacto de una revascularización incompleta a largo plazo es menor y evitar el daño neurológico ha de ser prioritario.

Sea como fuere, OPCABG no ha de ser un fin en sí mismo: el objetivo último de la cirugía coronaria ha de ser alcanzar una revascularización lo más completa y duradera posible, evitando en lo posible el riesgo de complicaciones. El que sea con o sin CEC dependerá del perfil de riesgo de cada paciente, las características anatómicas coronarias, la experiencia quirúrgica y anestésica de cada centro, los medios técnicos disponibles, etc. . .

En España, hemos sido cautos a la hora de expandir OPCABG. Tal y como demuestra el análisis del registro de actividad de nuestra sociedad, menos del 30% de las revascularizaciones quirúrgicas se hacen sin CEC<sup>7</sup>. Esto es lógico, teniendo en cuenta que el número de intervenciones coronarias por 100.000 habitantes es de los más bajos de la OCDE<sup>29</sup> y que no existen centros de referencia con programas de calidad de OPCABG. De hecho, en 2017 se llevaron a cabo 5027 revascularizaciones miocárdicas en 62 centros, lo que arroja una media de 81.1 casos por centro. Con este volumen, es muy difícil aglutinar la experiencia suficiente como para generalizar la cirugía coronaria sin circulación extracorpórea.

## Referencias

1. Tena MA, Urso S, Martínez-Comendador J, Bellot R, Martí-Gutiérrez E, González JM, et al. Cirugía coronaria sin bomba: revisión sistemática contemporánea

- y metaanálisis de sus resultados respecto a la cirugía con circulación extracorpórea. *Cir Cardiovasc*. 2019; [ahead of print].
- Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, Lucke JC, Baltz JH, Novitzky D, Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Study Group. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2009;361:1827-30.
  - Lazar H. Should Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting Be Abandoned? *Circulation*. 2013;128:406-13.
  - The Society of Thoracic Surgeons. Fall 2009 report: adult cardiac database executive summary. <http://www.sts.org/sections/stsnationaldatabase/publications/executive/article.html>. Accessed January 03, 2019.
  - Keeling B, Thourani V, Aliawadi G, Kim S, Cyr D, Badhwar V, et al. Conversion from Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting to On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg*. 2017;104:1267-74.
  - Brewer R, Theurer PF, Cogan CM, Bell GF, Prager RL, Paone G. Membership of the Michigan Society of Thoracic and Cardiovascular Surgeons. Morbidity but not mortality is decreased after off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2014;97:831-6.
  - López-Meñéndez J, Cuervo-Caballero G, Centella-Hernández T, Polo-López L, Silva Guisasaola J, Gascón García-Verdugo P, et al. Cirugía cardiovascular en España en el año 2017. Registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. *Cir Cardiovasc*. 2019 [ahead of print].
  - Castellheim A, Hoel TN, Videm V, Fosse E, Pharo A, Svennevig JL, et al. Biomarker profile in off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting surgery in low-risk patients. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:1994-2002.
  - Sedrakyan A, Wu AW, Parashar A, Bass EB, Treasure T. Off-pump surgery is associated with reduced occurrence of stroke and other morbidity as compared with traditional coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of systematically reviewed trials. *Stroke*. 2006;37:2759-69.
  - Reston JT, Tregear SJ, Turkelson CM. Meta-analysis of short-term and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:1510-5.
  - Afilalo J, Rasti M, Ohayon SM, Shimony A, Eisenberg MJ. Off-pump vs. on-pump coronary artery bypass surgery: an updated meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Eur Heart J*. 2012;33:1257-67.
  - Filardo G, Hamman BL, Da Graca B, Sass DM, Machala NJ, Ismail S, et al. Efficacy and effectiveness of on- versus off-pump coronary artery bypass grafting: A meta-analysis of mortality and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155:172-9.
  - Lim E, Drain A, Davies W, Edmonds L, Rosengard BR. A systematic review of randomized trials comparing revascularization rate and graft patency of off-pump and conventional coronary surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132:1409-13.
  - Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, et al. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med*. 2012;366:1489-97.
  - Synergren MJ, Ekroth R, Odén A, Rexius H, Wiklund L. Incomplete revascularization reduces survival benefit of coronary artery bypass grafting: role of off-pump surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136:29-36.
  - Kozower BD, Moon MR, Barner HB, Moazami N, Lawton JS, Pasque MK, Damiano RJ Jr. Impact of complete revascularization on long-term survival after coronary artery bypass grafting in octogenarians. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:112-6, discussion 116.
  - Parolari A, Alamanni F, Cannata A, Naliato M, Bonati L, Rubini P, Veglia F, Tremoli E, Biglioli P. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass: meta-analysis of currently available randomized trials. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:37-40.
  - Wijeyesundera DN, Beattie WS, Djaiani G, Rao V, Borger MA, Karkouti K, Cusimano RJ. Off-pump coronary artery surgery for reducing mortality and morbidity: meta-analysis of randomized and observational studies. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:872-82.
  - Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE, Novick RJ, Evidence-Based Perioperative Clinical Outcomes Research Group. Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology*. 2005;102:188-203.
  - Feng ZZ, Shi J, Zhao XW, Xu ZF. Meta-analysis of on-pump and off-pump coronary arterial revascularization. *Ann Thorac Surg*. 2009;87:757-65.
  - Kuss O, von Salviati B, Borgermann J. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of propensity score analyses. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140:829-35, 35 e1-13.
  - Takagi H, Matsui M, Umemoto T. Off-pump coronary artery bypass may increase late mortality: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Thorac Surg*. 2010;89:1881-8.
  - Jarral OA, Saso S, Athanasiou T. Off-pump coronary artery bypass in patients with left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg*. 2011;92:1686-94.
  - Moller CH, Penninga L, Wetterslev J, Steinbruchel DA, Gluud C. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting for ischaemic heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. CD007224.
  - Takagi H, Yamamoto H, Iwata K, Goto SN, Umemoto T. Ask not which can impair early morbidity—ask which can improve late survival: a meta-analysis of randomized trials of off-pump versus on-pump coronary artery bypass. *Int J Cardiol*. 2012;158:435-8.
  - Chaudhry UA, Harling L, Rao C, Ashrafian H, Ibrahim M, Kokotsakis J, et al. Off-pump versus on-pump coronary revascularization: meta-analysis of mid- and long-term outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2014;98:563-72.

27. Deppe AC, Arbash W, Kuhn EW, Slottosch I, Scherner M, Liakopoulos OJ, et al. Current evidence of coronary artery bypass grafting off-pump versus on-pump: a systematic review with meta-analysis of over 16,900 patients investigated in randomized controlled trials dagger. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49: 1031–41.
28. Diegeler A, Börgermann J, Kappert U, Breuer M, Böning A, Ursulescu A, et al. Off-Pump versus On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting in Elderly Patients. *N Engl J Med*. 2013;368:1189–98.
29. OECD (2015), Health at a glance 2015:OECD indicators, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/health-glance-2015-en>.



**BIOMED**



**unidix**

# Especialistas en cirugía cardiovascular

*desde 1977 al cuidado de tu salud*



91 803 28 02



info@biomed.es